

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

904

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Abel PRÉVOST

Né le 15 janvier 1917, à Phnom-Penh (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 19 DEC 1945 194

LEPTOSPIROSE MÉNINGÉE
A FORME
D'HÉMORRAGIE MÉNINGÉE

Président : M. BÉNARD (HENRI), Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **PRÉVOST.**

Prénoms : **Pierre-Abel.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

PRÉVOST (Pierre-Abel). —
Leptospirose méningée à forme
d'hémorragie méningée. — *Paris*,
Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°,
52 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1945,
N°.....).

2

PRÉVOST (Pierre-Abel). —
Leptospirose méningée à forme
d'hémorragie méningée. — *Paris*,
Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°,
52 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1945,
N°.....).

3

PRÉVOST (Pierre-Abel). —
Leptospirose méningée à forme
d'hémorragie méningée. — *Paris*,
Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°,
52 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1945,
N°.....).

4

PRÉVOST (Pierre-Abel). —
Leptospirose méningée à forme
d'hémorragie méningée. — *Paris*,
Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°,
52 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1945,
N°.....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Abel PRÉVOST

Né le 15 janvier 1917, à Phnom-Penh (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 194

LEPTOSPIROSE MÉNINGÉE
A FORME
D'HÉMORRAGIE MÉNINGÉE

Président : M. BÉNARD (HENRI), Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... BAUDOUIN

ASSESEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	M. V.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	ABRAMI.
Cliniques médicales.....	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique.....	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VINCENT (Cl.)
	LANTUÉJOUL.
Cliniques obstétricales	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIÈRE
Clinique urologique.....	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie.....	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	CORDIER.		GARCIN.
	N...		DE GENNES.
	DELARUE.		HAGUENAU.
Anatomie pathologique	M ^{lle} GAUTHIER.		LELONG.
	VILLARS.	Médecine générale.....	LENÈGRE.
Bactériologie.....	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		MOLLARET.
	AMELINE		MOUQUIN.
	FÈVRE.		SOULIÉ.
	FUNCK-BRENTANO	Médecine légale.....	DESOILLE.
	MÉNÉGAUX.		DIGONNET.
Chirurgie générale...	PATEL.		LACOMME.
	SICARD.	Obstétrique.....	SUREAU.
	N...		N...
	N...	Ophtalmologie.....	RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Histologie.....	BULLIARD.	Parasitologie.....	LAVIER.
Hydrologie.....	N...	Parasitologie coloniale.	N...
Hygiène.....	N...	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
	BARIÉTY.	Pharmacologie.....	M ^{lle} J. LÉVY
	BERNARD (Él.).		N...
	BOULIN.		RICHIET
Médecine générale....	BROUET.	Physiologie.....	N...
	CACHERA.	Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
	COSTE.	Thérapeutique.....	TURPIN.
	DELAY.	Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique)

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	N...	Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Bien modeste témoignage de ma très grande
affection et de mon infinie reconnaissance.*

A MES BEAUX-PARENTS

Humble hommage d'affectueuse gratitude.

A MARYVONNE

Ma femme chérie, compagne indispensable.

A MES SOEURS ET A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BÉNARD
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
En hommage de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. NICAUD

Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a fourni le sujet de cette thèse et
nous a aidé de ses conseils, témoignage de
reconnaissance.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DES HÔPITAUX DE ROUEN

MESSIEURS LES DOCTEURS CASTAGNOL, DÉVÉ, FLEURY
HECART (*In memoriam*), LAURET, PETIT, POTEZ

LEPTOSPIROSE MÉNINGÉE

A FORME

D'HÉMORRAGIE MÉNINGÉE

INTRODUCTION

L'hémorragie méningée est un fait très rare au cours de la leptospirose, on n'en compte que trois cas publiés jusqu'à ce jour. M. P. NICAUD, auquel on doit la plus récente de ces observations, a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Nous lui sommes respectueusement reconnaissant des conseils qu'il nous a donnés et de l'accueil toujours bienveillant dont il nous a honoré dans son Service de l'Hôtel-Dieu.

HISTORIQUE

La Spirochétose méningée pure, que l'on tend aujourd'hui à dénommer, plus précisément, leptospirose méningée pure, a été isolée pour la première fois par Costa et Troisier en 1916. Seules, les observations postérieures à cette date sont démonstratives. Auparavant plusieurs auteurs : Laubry et Parvu en 1910, Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg, Rist et Rolland, à la même époque ; Caussade et Logre en 1912, avaient relaté une série d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien dont l'origine spirochétosique n'a pu être déterminée. Là certitude ne pouvait être apportée que par le laboratoire après que le professeur Pettit eut, en 1916, isolé la souche Verdun du spirochète d'Inada et Ido.

En 1932, dix observations seulement avaient été publiées : deux observations Costa et Troisier (1916 et 1918), une observation Apert et Broca (1922), une observation Tapie et Bounhourc (1925), une observation Debray et Jonesco (1926), une observation Troisier, Mlle Erber et Monnerot-Dumaine (1930), une observation Troisier et Boquien (1930), une observation Garnier, Nicaud et Maisler (1931), une observation Laignel-Lavastine, Boquien et Puymartin (1931), une observation Harvier et Mlle Wilm (1931). P. Nicaud, faisant état de ces observations publia en 1932 une première étude de la spirochétose méningée pure après avoir inspiré en 1931, avant la publication des deux dernières observations, la thèse de Schwartz. Enfin, en 1933, Troisier et Boquien, s'appuyant sur 20 cas, publièrent sur ce même sujet leur monographie.

Sans être très fréquente, cette affection est cependant bien connue aujourd'hui et la seule énumération des cas publiés

en serait fort longue. Parmi les formes cliniques de la leptospirose méningée, la forme avec hémorragie méningée n'a pas été soupçonnée avant 1931, époque à laquelle Harvier et Mlle Wilm publièrent l'observation citée plus haut, à propos de laquelle le professeur Troisier s'exprimait en ces termes :

« Les globules rouges du liquide céphalo-rachidien sont négligés dans la plupart des observations. Seuls Harvier et Mlle Wilm les signalent d'une façon expresse. Dans ce cas leur présence n'était pas en rapport avec une forme particulièrement hémorragipare de la maladie puisque la malade ne présentait ni épistaxis, ni injection conjonctivale, ni hématurie microscopique. Il n'en est pas moins qu'une quantité plus ou moins abondante d'hématies dans le liquide céphalo-rachidien, peut être même d'une petite hémorragie méningée, ne s'oppose pas au diagnostic de spirochétose méningée ».

Le Rapport de Troisier et Bariéty au XXV^e Congrès de Médecine qui s'est tenu à Marseille, en 1938, notait la possibilité théorique de l'apparition d'une hémorragie méningée franche au cours de la leptospirose méningée, sans cependant en signaler d'exemple.

La malade de Harvier et Mlle Wilm n'en constituait qu'une forme tellement atténuée qu'elle ne pouvait être considérée comme démonstrative tant qu'elle demeurerait isolée. C'est à Y. Boquien, de Nantes que l'on doit la première observation probante (1939). La deuxième observation a été publiée, l'année dernière (1944) par P. Nicaud, A. Lafitte et S. Buhot.

OBSERVATIONS

Observation I

HARVIER et Mlle WILM (mai 1931).

Mme Urb..., âgée de 29 ans, plongeuse de restaurant. Entre dans notre Service le 21 décembre 1930.

L'interrogatoire est difficile, car la malade parle et comprend notre langue avec difficulté. Nous apprenons cependant qu'elle a toujours joui d'une excellente santé et que sa maladie actuelle, qui remonte au 15 décembre, s'est installée brusquement, marquée par une céphalée violente et tenace, des vomissements et une très grande fatigue.

La malade présente un bon état général. La température est à 39°2. Par contre, le pouls est lent, à 54, régulier et bien frappé.

L'examen met immédiatement en évidence un syndrome méningé des plus nets, fait surtout de contractures : raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski sont, en effet, très marqués. Il n'y a pas d'hyperesthésie cutanée.

Tous les réflexes tendineux, osseux et cutanés existent non modifiés. Le réflexe plantaire est en flexion.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens. Il n'existe aucun trouble oculaire, ni photophobie, ni inégalité pupillaire, ni injection des conjonctives. La respiration est régulière (18 à la minute). Les urines sont claires et ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Aucun symptôme pulmonaire objectif. Le cœur est normal. La tension artérielle est de 11 1/2-6.

La clinique est impuissante à déceler la cause de cet état méningé. Il n'y a ni herpès ni purpura permettant de soupçonner une méningite à méningocoques. Il n'y a pas d'ictère, et l'idée d'une spirochétose, en raison de l'intensité des signes méningés, ne

nous vient pas à l'esprit. Le début brusque, l'absence de signes basillaires et de signes pulmonaires, la conservation de l'état général, ne permettent pas de nous arrêter à l'hypothèse d'une méningite tuberculeuse. Il n'y a aucun stigmate de syphilis, malgré l'existence d'un vitiligo très étendu, symétriquement disposé sur le thorax, l'abdomen, les membres supérieurs et la racine des cuisses. Le diagnostic d'hémorragie méningée paraît peu vraisemblable.

La ponction lombaire ramène un liquide *sous tension* et tout à fait opalescent. Il contient 0 gr. 55 d'albumine et une réaction cellulaire très abondante (350 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte).

L'examen sur lames décèle de *nombreux globules rouges*, une grande majorité de polynucléaires (95 % des éléments blancs) et 5 % de lymphocytes et de cellules endothéliales. Aucun microbe n'est visible. La recherche des bacilles de Koch est négative. On surseoit au lendemain matin pour décider de l'acte thérapeutique.

L'ensemencement du liquide sur différents milieux est resté négatif. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. La réaction du benjoin colloïdal est positive dans la zone méningée : (0000, 0022; 2222, 2210).

Une hémoculture pratiquée le même jour reste négative.

Evolution: Le lendemain, 22 décembre, défervescence thermique, la température tombe à 37°6 le matin et 36°,8 le soir. Les signes méningés persistent, sans changement. Pouls à 58. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Urée sanguine : 0 gr. 30 %.

Une deuxième ponction lombaire est pratiquée le 23 décembre : *liquide encore opalescent* moins cependant que le 21 décembre. Albumine 0 gr. 50. Réaction cellulaire : 200 éléments au millimètre cube. *Nombreux globules rouges*. Polynucléaires 82 %. Lymphos et monos : 18 %.

Le 24 décembre: Les symptômes méningés existent toujours, peut-être atténués. Pouls à 60. Etat général bon ; la malade s'alimente ; il n'y a pas de vomissements depuis l'entrée. La céphalée diminue.

Le 25 décembre: Troisième ponction lombaire : liquide clair ;

albumine : 0 gr. 22. Cytologie : 26 éléments par millimètre cube. Réaction cellulaire : poly : 30 % ; lymphos et monos 70 %.

Le 26 décembre : Nous apprenons par une amie de la malade que celle-ci exerce la profession de *plongeuse dans un restaurant du quartier des Ternes*, et c'est à ce moment que nous émettons l'hypothèse d'une spirochétose méningée qu'un séro-diagnostic, pratiqué à l'Institut Pasteur, confirmera bientôt. La malade ne présente aucune plaie, aucune crevasse des mains, qui puisse constituer la porte d'entrée du spirochète. Elle n'a pas de ganglions sus-épi-trochléens.

Cependant, les signes méningés s'atténuent de jour en jour. Le pouls augmente de fréquence. La diurèse est plus abondante, et à partir du 1^{er} janvier 1931, la guérison est complète.

Toutefois, on peut noter sur la courbe thermique une légère *reprise de la température*, qui s'étale entre le 1^{er} et le 10 janvier, sans que les signes méningés aient reparu, sans que le pouls se soit modifié, et qui fut suivie d'une abondante diurèse dépassant 2 litres.

Le 5 janvier, une dernière ponction lombaire est pratiquée : liquide clair ; albumine : 0 gr. 22. Présence d'une réaction méningée minime (10 éléments par millimètre cube), comprenant *quelques globules rouges* et une lymphocytose pure.

A cette date, le séro-diagnostic spirochétosique est positif à 1/50.000.

La recherche des agglutinines dans le liquide céphalo-rachidien, par contre est négative à 1/10.

La réaction des immunisines, qu'a bien voulu pratiquer Mlle Erber, n'a pas donné de résultats, car les cobayes ont succombé précocement quarante-huit heures après l'injection.

Observation II.

M. Y. BOQUIEN (Novembre 1939).

M. A... (Georges), âgé de 17 ans 1/2, entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes, le 4 juillet 1939 ; il raconte que son affection a débuté le 30 juin par de la céphalée, des douleurs au niveau des membres inférieurs,

spécialement du côté droit avec une grande faiblesse des jambes et au niveau de l'épaule droite.

Il a éprouvé des frissonnements, mais pas de sueurs.

A aucun moment il n'y a eu de douleurs rachidiennes ni de douleurs orbitaires ; la température n'a pas été prise.

Le deuxième jour de la maladie sont survenus des vomissements faciles qui ne se répéteront plus qu'une fois par la suite.

Une épistaxis est apparue au 4^e jour. Il y a eu constipation très opiniâtre, qui se prolongera pendant 8 jours.

L'examen montre, à ce moment, un syndrome méningé évident : raideur de la nuque, signe de Kernig. Cette hypertonie n'est pas cependant telle qu'on puisse mettre en évidence le signe de Brudzinski.

Les réflexes rotuliens sont très faibles, les achilléens et médio-plantaires sont normaux, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion ; la raie méningitique est des plus nettes, le pouls est régulier, il n'y a pas de troubles de la sensibilité et, en particulier, pas d'hyperesthésie.

Il y a une bradycardie relative (pouls à 80, température à 39°), le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle à 11-4 (Vaquez-Laubry).

On pratique sur le champ une *ponction lombaire* qui montre un *liquide sanglant dans les trois tubes* et la démonstration de la réalité d'une hémorragie méningée est apportée par les renseignements suivants : aspect également teinté des 3 tubes, teinte nettement hémolysée du liquide surnageant le culot après repos de 24 heures. Absence de coagulation du culot hématique après dépôt, ce culot se remélangant immédiatement au liquide surnageant, dès qu'on agite le tube.

On aurait donc pu poser à ce moment le diagnostic d'hémorragie méningée essentielle chez un sujet jeune, n'étaient les symptômes ci-dessous qui attirent notre attention :

1^o Injection conjonctivale, surtout marquée dans le quadrant temporal ; cette injection est extrêmement nette à l'entrée du malade, c'est-à-dire au 5^e jour de la maladie, elle disparut cependant assez vite et commença à s'atténuer dès le lendemain. Il y avait aussi de

la photophobie, les pupilles étaient normales et réagissaient également à la lumière et à l'accommodation;

2° Existence d'un herpès de la commissure labiale droite constitué par cinq ou six petites vésicules distinctes, des plus nettes;

3° Un examen complet pouvait mettre en évidence quelques pétéchies, très discrètes d'ailleurs, au niveau des deux membres inférieurs, ce qui était à rapprocher de l'épistaxis qu'accusait le malade et qui était survenue, comme nous l'avons dit, au 4^e jour.

S'il n'y avait eu les résultats de la ponction lombaire, nous aurions sans hésiter posé, devant ce tableau clinique, le diagnostic de spirochétose méningée pure et ceci d'autant plus que nous apprenions au même moment par l'interrogatoire, que notre jeune malade était aide-cuisinier dans un hôtel des quartiers bas de la ville, situé en bordure de la Loire, où les rats étaient si nombreux qu'ils étaient parfois pris dans la plonge. Nous avons cherché s'il pouvait y avoir possibilité de contamination digitale; nous avons bien trouvé quelques ganglions axillaires, d'ailleurs bilatéraux, sans ganglions épitrochléens, mais pas d'excoriation digitale évidente.

En somme, si la clinique plaidait fortement en faveur du diagnostic de leptospirose méningée, la ponction lombaire ne cadrerait pas avec ce que l'on connaît de l'aspect habituel du liquide céphalo-rachidien au cours de cette maladie.

Nous nous adressâmes donc aux épreuves de laboratoire pour confirmer ou infirmer l'hypothèse que nous avons émise.

I. — EXAMENS DE LABORATOIRE.

Liquide céphalo-rachidien, 7 juillet.

Liquide sanglant; après centrifugation, on ne rencontre que quelques très rares lymphocytes sans aucune autre cellule. Cette réaction cellulaire est très discrète.

Albumine par litre de liquide céphalo-rachidien...	0,43
Glucose	— — — 0,39
Chlorures	— — — 8,50

Le 11 juillet : liquide légèrement moiré (du fait de la présence d'hématies) cytologie : 8,1 lymphocytes par millimètre cubé.

La coloration du culot de centrifugation par le Giemsa ne permet pas de mettre en évidence la présence de spirochètes.

II. — EXAMENS DE SANG.

1^o Séro-diagnostic spirochètosique (11 juillet) positif (renseignement fourni par Mme Kolochine-Erber dans le laboratoire du Professeur Pettit).

21 juillet : taux limite d'agglutination à 1/30.000 avec la souche Verdun du spirochète. La lyse ne dépasse guère 1/1.000, elle n'est plus sensible au 2/1.000 (Mme Kolochine-Erber) ;

2^o Séro-diagnostic pour le T. A. B. et le *Brucella abortus* négatif ;

3^o Glycémie : 1,14 (12 juillet) ;

4^o Azotémie : 0,51 (7 juillet), 0,66 (20 juillet) ;

5^o Réaction de Bordet-Wassermann négative (8 juillet) ;

6^o Examen hématologique (10 juillet) :

Hémoglobine	70 %
Globules rouges	4.120.000
Globules blancs	7.400
Lymphocytes	10 %
Monocytes	13 %
Polynucléaires neutrophiles	72 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Plasmocytes	4 %

III. — EXAMEN COMPLET DES URINES (13 juillet 1939).

Retenons de cet examen complet les données suivantes :

Urée	19 gr. 63
Acide urique et dérivés puriques	0 gr. 55
Chlorures en ClNa	13 gr. 42

Traces sensibles d'urobiline, traces sensibles d'albumine vraie ; absence d'autres corps anormaux. Absence d'éléments organisés pathologiques dans le culot de centrifugation.

IV. — EPREUVE DE LA GALACTOSURIE (13 juillet).

	Quantité	Concentration en Galactose	Quantité de Galactose
1 ^{er} échantillon	350 cc.	2 gr. 47	0 gr. 86
2 ^e —	370 —	0 gr. 40	0 gr. 14
3 ^e —	210 —	0	0
4 ^e —	580 —	0	0

V. — EXAMEN DES YEUX (Professeur Gabriel Sourdille, 9 juillet).

Veines gonflées, sinueuses, papilles floues, légèrement œdématisées, le fond de l'œil a une coloration un peu blanchâtre, anormale chez un malade de cet âge à cheveux bruns.

Le 12 juillet : Papilles à bords très certainement flous, l'œdème débordant assez largement autour du disque papillaire. Il n'y a pas de grosse surélévation des vaisseaux, cependant, dans le segment temporal, ils dessinent un coude en croisant la papille ; les veines sont grosses, tortueuses. Champ visuel et acuité visuelle normaux.

Conclusion : Il semble qu'il s'agisse d'un état très comparable à ceux qu'on observe dans les états méningés, en particulier dans les hémorragies traumatiques (tension au Baillard : 22 à droite, 20 à gauche, malgré hématropine).

VI. — INOCULATION EXPÉRIMENTALE DES URINES AU COBAYE.

Les urines ont été inoculées au même cobaye aux dates suivantes : 8, 9, 10, 12, 14, 16 et 18 juillet (2 cc. d'urine chaque fois prélevées aseptiquement, inoculés par voie sous-cutanée). L'ictère du cobaye a débuté le 17 juillet avec quelques hémorragies des muqueuses. La mort s'est produite le 20 juillet. On a trouvé à l'ouverture de l'animal des lésions habituelles et caractéristiques de la leptospirose : poumons tigrés, hémorragies viscérales multiples (spécialement au niveau du foie et des reins). Il y avait un ictère accentué des téguments.

Evolution : Très rapidement les signes cliniques s'amendèrent ; la céphalée disparut, la fièvre tomba à 37° au 3^e jour de l'entrée. La raideur diminue assez lentement il est vrai.

Un vomissement survint encore le 5^e jour de l'entrée du malade (8 juillet).

Le fait le plus marquant de l'évolution fut l'apparition d'une *rechute typique le 15 juillet*, c'est-à-dire au 1^{er} jour de la maladie, cette rechute fut caractérisée par une élévation de température qui atteignit 38°4 le 19 juillet avec des oscillations assez élevées entre la température du matin et celle du soir (37° environ le matin ; 38° et plus le soir). Il y eut accélération parallèle du pouls ; la rechute prit fin le 23 juillet.

Pendant toute cette durée, il n'y eut pas de réapparition des signes méningés objectifs ni de la céphalée.

Observation III

MM. P. NICAUD, A. LAFFITE et S. HULOT (mars 1944).

Le malade, Anc. Armand, 50 ans, chauffeur aux abattoirs de la Villette, entre à l'Hôtel-Dieu le 1^{er} février 1944 avec le tableau d'une méningite cérébro-spinale.

Brusquement, quatre jours auparavant, il a éprouvé une céphalée intense, associée à une température à 40° et à des vomissements. Son médecin, qui note un syndrome méningé, prescrit un traitement sulfamidé.

A l'examen du 1^{er} février, on constate les signes évidents d'une méningite aiguë rappelant la méningite cérébro-spinale : très forte raideur de la nuque, signe de Kernig très net, léger signe de Brudzinski, légère raie vaso-motrice, hyperesthésie cutanée, céphalée très vive.

Par ailleurs, une température à 39°, une gorge sèche, une langue rôtie, une respiration bruyante et irrégulière, et surtout *une anurie* qui dure depuis 48 heures et s'accompagne d'une azotémie à 1 gr.75. T. A. : 12-6.

La ponction lombaire retire, au 5^e jour, un liquide clair, stérile, renfermant 345 éléments par millimètre cube, à prédominance

lymphocytaire (75 %) ; 0 gr. 25 seulement d'albumine et 0 gr. 60 de sucre.

Devant ces faits, on repousse le diagnostic de méningite cérébro-spinale et l'on pense à une spirochétose méningée, en raison de plusieurs arguments : la netteté de l'injection conjonctivale, l'importance de la note rénale, la profession du malade qui, chauffeur aux abattoirs de la Villette, vit constamment au contact des rats très nombreux. Il présente au surplus, à la main gauche, une plaie superficielle qui a précédé d'un mois l'éclosion de la méningite, mais ne s'accompagne d'aucune adénite épitrochléenne ou axillaire. On ne poursuit pas la médication sulfamidée.

A l'examen du 3 février : la température a diminué et est aux environs de 38°. Dans la nuit du 2 au 3 février, le malade a présenté 2 crises comitiales généralisées. Une troisième crise comitiale éclate lors de notre examen et chacune de ces crises s'accompagne d'incontinence d'urines.

Le malade a uriné 400 cc. et, depuis ces crises comitiales, l'anurie, qui durait depuis 3 jours, prend fin. L'examen des urines est négatif : absence d'albumine et de cylindres.

L'examen ophtalmologique révèle un réflexe photo-moteur très paresseux et une très légère dilatation veineuse de l'œil droit.

La contracture méningée est très intense. La prostration du malade est profonde.

Une deuxième ponction lombaire retire cette fois un *liquide non plus clair, mais très fortement sanglant* dans les 3 tubes et très hypertendu (75 cm. au manomètre de Claude en position couchée).

Le 4 février : apparition d'un herpès naso-labial. L'urée sanguine atteint 2 gr. 50. Le séro-diagnostic spirochétosique, pratiqué le 9^e jour de l'affection se montre positif pour la spirochétose ictéro-hémorragique (examen de Mme Kolochine-Erber à l'Institut Pasteur).

L'examen ophtalmoscopique décèle un léger œdème papillaire bilatéral, du côté temporal, ainsi qu'une petite hémorragie rétinienne à l'œil droit.

Agitation intense du malade pendant la nuit, insomnie totale.

Le 8 février : la température, descendue à 37° le 5 février,

remonte progressivement à 39° et 39°5, par paliers successifs. La contracture méningée reste toujours très forte et s'accompagne de troubles sphinctériens (incontinence d'urines).

Légère inégalité pupillaire : la pupille gauche est plus dilatée que la droite. L'injection conjonctivale a disparu.

La lucidité du malade augmente ; la gorge est toujours sèche.

L'examen du culot urinaire ne montre ni cylindres, ni hématies, ni spirochètes ; mais de nombreux leucocytes.

Le 10 février : le syndrome méningé demeure inchangé (forte raideur de la nuque, signe de Kernig très net). Mais on note quelques signes d'amélioration : disparition des troubles sphinctériens, diurèse satisfaisante, langue et gorge humides ; disparition de l'inégalité pupillaire.

Cependant l'amaigrissement apparaît considérable et rapide ; l'anémie est à 2.920.000 globules rouges avec une leucocytose à 22.000. De plus, légère escarre sacrée. Enfin, une légère teinte jaunâtre des téguments et des conjonctives, associée à l'urobilinurie, apporte une discrète note hépatique à côté des troubles méningés et de l'azotémie prédominante : l'azotémie est, en effet, encore à 1 gr. 55.

Une troisième ponction lombaire retire un *liquide hémorragique* au 15^e jour de l'affection. On injecte ce liquide dans le péritoine d'un cobaye, pendant qu'on injecte 10 cc. de sang dans le péritoine d'un autre cobaye.

Le 14 février : l'amélioration s'accroît ; disparition de la céphalée et des vomissements. La température descend à 38° l'urée sanguine est à 0 gr. 40.

Les temps de saignement et de coagulation et le signe du lacet sont normaux. Il y a toujours de l'albuminurie. L'appétit renaît.

Le 17 février : plus franche est l'amélioration, le malade entre en convalescence, à partir de cette date. Température à 37°, urée à 0 gr. 35. Euphorie-Boulimie.

Cependant la contracture méningée est toujours très forte. L'amaigrissement est considérable : véritable fonte musculaire. Le diagnostic de spirochètose reçoit une nouvelle confirmation : le séro-diagnostic du 18 février 1944 se montre à nouveau positif.

Une quatrième ponction lombaire, le 15.2.44, retire un liquide

maintenant xanthochromique renfermant 0 gr. 62 d'albumine et 160 lymphocytes par millimètre cube avec très nombreux globules rouges. B.-W. négatif. Benjoin normal.

Le 25 février : le malade se sent guéri. Il a faim, veut se lever. Sommeil normal.

Malgré tout la contracture méningée est encore assez intense. La 5^e et dernière ponction lombaire retire un liquide légèrement xanthochromique, ambré, dont la pression, au manomètre de Claude, en position couchée, atteint seulement 8 cm.

Le 3 mars 1944 : toute raideur méningée a enfin disparu ; le malade, complètement guéri, s'apprête à regagner son domicile. Cette spirochétose méningée a duré environ trois semaines.

En ce qui concerne les examens humoraux, signalons que la glycémie est restée normale à 1 gr. 08 malgré l'existence de l'hémorragie méningée. D'autre part, contrairement à la forme ictérique de la spirochétose, il n'y a pas eu ici de dissociation entre les lipides et le cholestérol, en effet :

	Le 16-2-44	Le 24-2-44
Lipides totaux.....	7 gr. 30	6 gr. 30
Cholestérol.....	1 gr. 70	1 gr. 70

Il n'a pas été possible de retrouver les spirochètes dans les humeurs de notre malade, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans les urines.

Les spirochètes ont été retrouvés dans le rein du 2^e cobaye inoculé avec le sang du malade.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

L'affection a naturellement la même étiologie que la leptospirose méningée pure. Elle est due au spirochète d'Inada et Ido qui, plus précisément, est un leptospire, dénomination qui lui fut donnée dès 1918, par Noguchi, en raison de son extrême minceur et de la ténuité de ses spires. Les leptospires étant une des variétés de spirochètes, le terme de leptospirose à l'avantage d'être plus précis que celui de spirochétose.

Dans la leptospirose méningée, la contamination se fait surtout par voie hydrique, la pénétration s'effectuerait par les muqueuses et même par voie transcutanée. Le rôle joué par les rats n'est plus douteux à l'heure actuelle, non seulement ceux-ci souillent les eaux de leurs urines infectées, mais ils peuvent encore inoculer directement le spirochète par morsure. Ces données font comprendre que certaines professions soient plus particulièrement exposées que les autres, tel est le cas des boueux et des égoutiers, des plongeurs dans les restaurants, des bouchers et de tous ceux qui fréquentent les abattoirs de façon habituelle, etc... l'affection peut aussi se déclarer à la suite de bains pris dans des eaux contaminées. Tous ces faits expliquent pourquoi les hommes, plus souvent exposés par leurs occupations, sont aussi plus souvent frappés que les femmes et les jeunes gens plus souvent que les autres sujets. Enfin, il faut signaler que la majorité des cas répond à la saison estivo-automnale.

La malade de Harvier et Mlle Wilm était plongeuse dans un restaurant du quartier des Ternes, l'affection s'est déclarée en décembre. Aucune porte d'entrée n'a été retrouvée. Il n'y avait pas de ganglion sus-épitrochléen.

Dans l'observation de Y. Boquien, il s'agit d'un jeune homme de 17 ans 1/2 aide-cuisinier dans un hôtel des quartiers bas de Nantes, en bordure de la Loire, les rats étaient très nombreux, la possibilité de contamination digitale a été recherchée sans succès, seule fut notée la présence de quelques ganglions axillaires bilatéraux. L'affection a débuté au commencement du mois de juillet.

L'observation P. Nicaud, A. Lafitte et S. Buhot rapporte le cas d'un homme de 50 ans, chauffeur aux abattoirs de la Villette qui présentait une plaie superficielle à la main gauche ayant précédé d'un mois l'éclosion de la maladie, à la fin du mois de janvier, mais qui ne s'accompagnait d'aucune adénite épitrochléenne ou axillaire.

Le fait le plus marquant dans ces trois cas, au point de vue étiologique est le contact presque quotidien avec les rats, de façon plus ou moins directe.

SYMPTOMATOLOGIE

Début.

L'incubation a toujours été silencieuse ; comme il n'a pas été possible de préciser la date de la contamination, il est également impossible de déterminer la durée de l'incubation. Si, cependant, la plaie trouvée chez le malade de M. P. Nicaud correspond à la porte d'entrée du spirochète, l'incubation aurait été d'environ un mois, chiffre de beaucoup supérieur à celui généralement admis et qui oscille entre 5 à 12 jours (Troisier), mais rien de certain n'a été établi.

Le début a été brusque dans les trois cas, marqué par de la céphalée et des vomissements. De plus, dans l'observation P. Nicaud, température à 40° et syndrome méningé très précoce ; dans l'observation Y. Boquien, frissons et douleurs au niveau des membres inférieurs accompagnés d'asthénie ; celle-ci est également notée dans l'observation Harvier et Mlle Wilm. Il n'a pas été observé de rachialgies. •

Période d'état.

La symptomatologie de la période d'état a toujours été constituée très rapidement ; dans tous les cas *un syndrome méningé* évident a été noté. Mais, alors que, dans la leptospirose méningée pure, ce syndrome est relativement léger, il fut plus accentué dans les cas rapportés ici, tout particulièrement dans l'observation Nicaud où, au début de l'affection le tableau était analogue à celui d'une méningite cérébro-spinale avec céphalée vive, contractures diffuses et intenses

(raideur de la nuque, signe de Kernig et léger signe de Brudzinski), raie méningitique, hyperesthésie cutanée et myoclonies faciales. L'apparition de trois crises comitiales survenues du 6^e au 7^e jour, suivies de prostration profonde et d'agitation nocturne intense indiquait bien le degré de l'irritation méningée. Une première ponction lombaire avait donné issue à un liquide clair et incolore, mais, immédiatement après ces crises, une deuxième ponction l'a montré franchement hémorragique ; il semble donc bien que l'on puisse rattacher les crises comitiales à l'hémorragie méningée et ne pas les considérer comme un simple épiphénomène.

La malade de Harvier et Mlle Wilm a également présenté un syndrome méningé marqué, fait d'une raideur de la nuque, d'un signe de Kernig et d'un signe de Brudzinski très accentués.

Dans l'observation Boquien, le syndrome fut relativement modéré, mais cependant très net : des vomissements sont survenus au 2^e jour de la maladie et se sont renouvelés une fois au 8^e jour ; une constipation opiniâtre a persisté pendant huit jours ; on a observé une raideur de la nuque et un signe de Kernig, la raideur méningée n'a diminué qu'assez lentement ; la raie méningitique était nette.

Les réflexes tendineux et cutanés ont toujours été normaux, sauf dans le cas Boquien où les réflexes rotuliens étaient très faibles. Le réflexe photo-moteur était paresseux dans le cas Nicaud où l'on notait également une légère inégalité pupillaire.

L'*Herpès* manque dans la 1^{re} observation ; il siégeait à la commissure labiale dans la 2^e ; il était dans la 3^e, de siège naso-labial et n'est apparu qu'au 8^e jour de la maladie.

L'*Injection conjonctivale* est également absente dans la 1^{re} observation ; dans la 2^e, elle était très nette à l'entrée du malade au 5^e jour de l'affection, elle s'atténua dès le 6^e jour et disparut assez vite ; elle s'accompagnait de photophobie. Elle fut nette aussi dans la 3^e observation où elle disparut au 12^e jour de la maladie.

Ce signe est capital dans la leptospirose méningée, Troisier

le relève dans 40 % des cas, il est d'apparition précoce et ne survient que rarement après le 6^e jour. Alors que l'herpès naso-labial se rencontre couramment dans les affections à méningocoques et à pneumocoques, germes ayant la propriété de « faire sortir le virus herpétique », l'injection conjonctivale peut, en pratique, être considérée, sous nos climats, comme appartenant en propre aux affections spirochétosiques. L'injection conjonctivo-ciliaire, due à la vasodilatation des vaisseaux, donne un aspect rougeâtre à la conjonctive, assez différent de la coloration particulière observée dans la spirochétose ictéro-hémorragique, où il y a association de subictère et de congestion donnant aux conjonctives une couleur comparée à celle d'une grenade mure (Nicaud).

Les signes généraux ont été variables : chez la malade de Harvier et Mlle Wilm, la température était à 39°, 2 à l'entrée dans le Service, mais dès le lendemain une défervescence s'est produite et la température a ensuite oscillé entre 37° 6 et 36° 8. Le pouls était lent, régulier et bien frappé, à 54, puis 58. La tension artérielle était à 11 1/2-6. Par ailleurs, pas de purpura et pas d'ictère.

L'observation Boquien montre également une bradycardie relative avec un pouls à 80 et une température à 39°, le pouls est régulier, la tension est à 11-4. La fièvre est retombée à 37° le 3^e jour de l'entrée du malade. Une épistaxis est survenue au 4^e jour et quelques pétéchies discrètes ont été découvertes sur les membres inférieurs ; c'est le seul cas qui ait présenté des manifestations hémorragiques, en dehors de l'exsudat hémorragique du liquide céphalo-rachidien et c'est là un fait intéressant à noter : *l'hémorragie méningée, au cours de la leptospirose méningée, peut survenir dans des cas qui ne sont pas particulièrement hémorragiques.*

Les signes généraux ont été beaucoup plus accentués dans l'observation P. Nicaud, A. Lafitte et S. Buhot : température à 39°, gorge sèche, langue rôtie, respiration bruyante et irrégulière. L'importance de la note rénale fut considérable : il est fréquent, au cours de la leptospirose, d'observer un certain degré d'oligurie, mais dans le cas Nicaud, c'est une

anurie complète qui s'est installée et s'est prolongée pendant 3 jours, accompagnée d'une azotémie à 1 gr. 75 qui s'est élevée à 2 gr. 50 au cours de l'évolution, cette anurie a cessé après l'apparition des crises comitiales.

L'examen des urines n'a montré dans aucun cas la présence d'hématies ni celle de cylindres. L'albumine n'a été trouvée qu'à l'état de traces dans l'observation Boquien, sa recherche fut négative dans les autres observations. Pas de glycosurie. Dans l'observation Nicaud on a trouvé de nombreux leucocytes et la recherche des spirochètes a été négative. Des traces sensibles d'urobiline ont été trouvées dans les deux dernières observations.

Les signes viscéraux étaient absents dans l'observation de Harvier et Mlle Wilm. Dans celle de Boquien on ne peut noter que la présence de traces d'urobiline dans les urines ; par ailleurs, l'épreuve de la galactosurie provoquée a donné des résultats sensiblement normaux, la fonction hépatique n'était donc pas touchée. L'auteur s'est refusé à faire état d'une azotémie un peu élevée (0 gr. 51 et 0 gr. 66) pour justifier d'une atteinte rénale car l'Ecole de Montpellier a souligné à plusieurs reprises la grande fréquence de ces azotémies moyennes au cours des hémorragies méningées. Par contre, chez le malade de M. P. Nicaud la note rénale a été si importante qu'on ne peut mettre entièrement sur le compte de l'hémorragie méningée l'azotémie élevée qui a été observée (1 gr. 75 au 5^e jour ; 2 gr. 50 au 8^e jour ; 1 gr. 55 au 14^e jour ; 0 gr. 40 au 18^e jour ; 0 gr. 35 au 21^e jour) d'autant plus que le premier chiffre (1 gr. 75) a été relevé avant l'apparition de l'hémorragie méningée. Chez ce même malade, une discrète atteinte hépatique s'est révélée par la découverte d'urobiline dans les urines et l'apparition d'un léger subictère au 14^e jour de la maladie.

Dans aucun cas l'affection n'a donné lieu à une symptomatologie pulmonaire et cardiaque si l'on excepte la bradycardie relative et l'hypotension.

Etude du liquide céphalo-rachidien.

La ponction lombaire constitue la clé du diagnostic de l'hémorragie méningée. Seul le cas de M. P. Nicaud, par les phénomènes traduisant l'intensité particulière de l'irritation méningée, fait anormal dans la leptospirose méningée où le syndrome méningé demeure généralement assez léger, pouvait, dans une certaine mesure, faire penser à cette éventualité sans cependant fournir de signes suffisamment caractéristiques pour en affirmer *a priori* la réalité. Rappelons ici le résultat des différentes ponctions lombaires :

1) OBSERVATION HARVIER et Mlle WILM.

1^{re} ponction (7^e jour de la maladie).

Liquide hypertendu, opalescent, stérile, pas de B. K. Albumine : 0 gr. 55.

Réaction cytologique : 350 éléments par millimètre cube.

Nombreuses hématies.

Polynucléaires.....	95 %
Lymphocytes et cellules endothéliales.....	5 %

B.-W. négatif.

Benjoin positif dans la zone méningée (0000, 0022, 2222, 2210).

2^e ponction (9^e jour de la maladie).

Liquide un peu moins opalescent. Albumine : 0 gr. 50.

Réaction cytologique : 200 éléments par millimètre cube.

Nombreuses hématies :

Polynucléaires.....	82 %
Lymphos et Monos.....	18 %

3^e ponction (11^e jour).

Liquide clair. Albumine : 0 gr. 22 ; 26 éléments par millimètre cube.

Poly : 30 %. *Lymphos et monos : 70 %, quelques hématies.*

4^e ponction (22^e jour).

Liquide clair. Albumine : 0 gr. 22 ; 10 éléments par millimètre cube.

Lymphocytose pure. Quelques hématies.

2) OBSERVATION Y. BOQUIEN.

1^{re} ponction lombaire (5^e jour). *Liquide sanglant dans les 3 tubes.*

2^e ponction lombaire (8^e jour). *Liquide sanglant, légèrement hémolysé après centrifugation.*

La présence de sang empêche la numération des leucocytes. Sur le culot de centrifugation quelques rares lymphocytes.

Albumine.....	0 gr. 43
Glucose	0 gr. 39
Chlorures	8 gr. 50

3^e Ponction lombaire (12^e jour).

Liquide légèrement moiré (hématies).

Lymphocytose (8,1 par millimètre cube).

La recherche des spirochètes est négative.

3) OBSERVATION P. NICAUD, A. LAFITTE et S. BUHOT.

1^{re} ponction lombaire (5^e jour). *Liquide clair, stérile.*

Cytologie : 345 éléments par millimètre cube.

Lymphocytose : 75 %.

Albumine.....	0 gr. 25
Glucose.....	0 gr. 60

2^e Ponction lombaire (7^e jour). *Liquide fortement sanglant dans les 3 tubes.*

Très hypertendu (75 cm. au Claude).

3^e Ponction lombaire (15^e jour). *Liquide encore hémorragique.*

4^e Ponction lombaire (19^e jour). *Liquide xanthochromique.*

Très nombreux globules rouges.

Lymphocytes : 160.

Albumine : 0 gr. 62. B.-W. négatif. Benjoin normal.

5^e Ponction lombaire (23^e jour). *Liquide légèrement xanthochromique ambré. Pression au manomètre de Claude 8 centimètres (sujet couché).*

Le liquide céphalo-rachidien est donc hypertendu, tout particulièrement dans l'observation Nicaud ; une *tension de 75*

peut en effet être considérée comme exceptionnelle, il ne semble pas qu'elle ait jamais été atteinte dans un cas de leptospirose méningée (Troisier et Boquien ont pu mesurer une tension initiale de 60). Dans ce même cas, la réaction cellulaire est intense (345 éléments) conformément à ce qui s'observe dans la leptospirose méningée ; chez la malade de Harvier elle est du même ordre (350). Costa et Troisier ont signalé que le nombre des éléments peut atteindre et dépasser exceptionnellement 400. Dans la leptospirose méningée pure la formule est le plus souvent lymphocytaire et peut être lymphocytaire d'emblée, il est difficile, dans les trois observations qui nous intéressent, de vérifier si cette formule est maintenue dans la forme méningée hémorragique car la présence de l'exsudat hémorragique nuit beaucoup à la numération, peut même la rendre impossible comme dans le cas Boquien et dans tous les cas rend douteux ses résultats.

Ces réserves expresses étant formulées, il semble que la réaction cytologique ait été d'emblée lymphocytaire dans les deux derniers cas (surtout dans le cas Nicaud) et qu'elle ait, dans la première observation, débuté par une polynucléose ayant évolué secondairement vers une lymphocytose pure. Ces cas paraissent aussi présenter dans le liquide céphalo-rachidien, la dissociation cyto-albuminique signalée comme très fréquente dans la leptospirose méningée et même dans les formes ictérigènes (Troisier, Boquien, Nicaud) en effet, le taux de l'albumine est moins élevé que ne le comporte la réaction cellulaire (350 éléments et 0 gr. 55 d'albumine dans l'observation Harvier et Mlle Wilm ; 345 éléments et 0 gr. 25 d'albumine dans l'observation Nicaud, Lafitte et Buhot.) La glycorachie, sensiblement normale au cours de la leptospirose méningée (Troisier) n'a pas été modifiée par la présence de l'exsudat hémorragique (cas Boquien 0 gr. 39 ; cas Nicaud 0 gr. 60).

Ce qui fait l'originalité de ces observations, c'est *l'hémorragie méningée*. Dans les deux derniers cas, cette hémorragie fut franche et évidente (toutes les précautions habituelles ont

naturellement été prises pour s'assurer qu'il s'agissait bien d'un exsudat hémorragique méningé).

Dans l'observation Boquien, elle a été constatée dès la première ponction lombaire, au cinquième jour de la maladie, elle fut retrouvée au huitième jour et donnait encore une teinte moirée au liquide le douzième jour, lors de la dernière ponction. Dans ce cas, la symptomatologie clinique est restée celle d'une leptospirose méningée pure et n'a pas été influencée par l'hémorragie.

Dans l'observation Nicaud, Lafitte et Buhot, le liquide céphalo-rachidien était encore clair au 5^e jour de l'affection, du 6^e au 7^e jour surviennent trois crises comitiales, une deuxième rachicentèse est pratiquée et révèle alors une hémorragie méningée très nette. Par la suite, cette hémorragie subsiste encore au 15^e jour, le 19^e jour, le liquide est devenu xanthochromique et l'on y trouve de nombreux globules rouges, il est encore xanthochromique au 23^e jour. Dans ce cas, la symptomatologie semble bien avoir été influencée. Il faut noter cependant que d'emblée, avant l'apparition de l'hémorragie méningée, par l'intensité du syndrome méningé, par l'apparition de l'anurie et la gravité des signes généraux, cette leptospirose s'annonçait déjà comme un cas devant s'écarter quelque peu du tableau classique.

L'observation de Harvier et Mlle Wilm représente la forme fruste de l'hémorragie méningée dans la leptospirose. Ici pas de sang à proprement parler dans le liquide céphalo-rachidien mais présence d'hématies nombreuses troublant le liquide et révélées microscopiquement le 7^e jour de la maladie. On notait encore quelques hématies le 22^e jour. Les signes méningés dans ce cas étaient plus marqués que dans l'observation Boquien où cependant l'hémorragie fut nette et franche.

Le B.-W. dans le liquide céphalo-rachidien fut négatif dans la première et la troisième observation, il n'est pas signalé dans la deuxième (il était négatif dans le sang). Le cas Harvier et Mlle Wilm présente une curieuse dissociation des réactions biologiques avec B.-W. négatif et benjoin colloïdal positif, cette dissociation est analogue à celle que l'on observe

dans la sclérose en plaques. Cette particularité avait été remarquée par Troisier, on n'en peut tirer aucune conclusion

Examen ophtalmoscopique. — Il fut pratiqué dans les deux dernières observations ; des phénomènes de stase papillaire furent observés (œdème papillaire, dilatation veineuse). Chez le malade de M. P. Nicaud ces phénomènes étaient plus marqués à droite où l'on a même constaté une petite hémorragie rétinienne. Chez les deux malades l'acuité visuelle était conservée. Ces signes ophtalmoscopiques pourraient, quand ils sont très marqués, faire soupçonner l'hémorragie méningée. Toutefois l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, commune dans la leptospirose méningée, pourrait, sans hémorragie, provoquer par compression des phénomènes semblables.

Etude du métabolisme des lipides et du cholestérol.

Dans l'observation Nicaud, Lafitte et Buhot, l'examen chimique du sang a donné les résultats suivants en ce qui concerne les lipides et le cholestérol :

	Le 16-2-44	Le 24-2-44
Lipides totaux.....	7 gr. 30	6 gr. 30
Cholestérol.....	1 gr. 70.	1 gr. 70

Le sérum de l'homme normal, examiné à jeun, renferme par litre : 5 à 6 gr. de lipides totaux (M. Laudat) et 1 gr. 50 à 1 gr. 80 de cholestérol (A. Grigaut). Le rapport lipides totaux cholestérol est donc en moyenne de 3,3. On voit donc que, dans l'observation qui nous intéresse, les lipides totaux n'ont subi qu'une très légère augmentation et que la cholestérolémie est restée normale. Le rapport lipides totaux/cholestérol a oscillé entre 4,2 et 3,7 il n'est pour ainsi dire pas touché.

C'est en juillet 1936 que MM. P. Nicaud, M. Laudat et J. Gerbaux, étudiant les modifications chimiques existant dans la composition du sang d'un homme atteint de spiro-

chétose ictéro-hémorragique grave avec anurie précoce et définitive, trouvèrent une augmentation considérable de la lipidémie allant de 13 gr. 05 à 18 gr. 75 alors que le chiffre du cholestérol était resté aux environs de la normale : 1 gr. 70 à 2 gr. 10. Le rapport lipides totaux/cholestérol était ainsi modifié (7,8 et 8,8), la faible augmentation de la cholestérolémie s'opposant aux chiffres considérables de la lipidémie totale. Peu après, les mêmes auteurs ont retrouvé cette dissociation chez une malade ayant présenté une spirochétose méningée avec faible rétention azotée et léger subictère ; malgré la bénignité de l'atteinte rénale et de l'atteinte hépatique, le rapport lipides totaux/cholestérol s'était élevé à 5,7 ; de plus, un cobaye inoculé avec le sang du malade, avait présenté une dissociation très marquée du cholestérol et des lipides.

Comme, par ailleurs, l'étude de sujets atteints d'ictères infectieux non spirochétosiques, parfois bénins, avait montré à ces auteurs une perturbation analogue, que la dissociation entre le cholestérol et l'ensemble des lipides n'avait jamais été notée au cours des rétentions azotées et des néphrites aiguës (Grigaut, Laudat) et que, chez les sujets atteints d'ictère par rétention, lithiasique ou néoplasique, c'est une prédominance de la cholestérolémie sur la lipidémie totale qui est observée (F. Widai, A. Weill et M. Laudat). Il semblait que l'élévation du rapport lipides totaux/cholestérol observée chez les malades atteints de spirochétose ictéro-hémorragique, n'était provoquée ni par la rétention azotée, ni par l'atteinte hépatique, ni même spécifiquement par le spirochète ; elle paraissait résulter de l'action combinée de l'agent infectieux et des troubles hépatiques qu'il détermine.

Plus récemment, en 1940, MM. P. Nicaud, M. Laudat et P. Breton ont rapporté sept observations d'ictères bénins chez des sujets jeunes, à étiologie indéterminée et neuf observations de spirochétoses ictéro-hémorragiques comprenant quatre cas mortels et cinq cas bénins. Dans toutes ces observations le rapport lipides totaux/cholestérol était modi-

fié et les auteurs ont pu constater que ce qui caractérise les spirochétoses graves c'est l'élévation même du chiffre de la lipidémie qui varie dans ces cas de 15 gr. à 22 gr. par litre, alors que dans les spirochétoses bénignes et les ictères bénins non spirochétosiques celle-ci oscille de 9 gr. à 13 gr., le taux du cholestérol étant voisin de la normale.

D'autre part, l'épreuve de la galactosurie provoquée soit dans les spirochétoses, soit dans les ictères bénins non spirochétosiques montre des fonctions glycopexiques en général peu touchées.

Il est intéressant de remarquer qu'un cas de leptospirose méningée à forme d'hémorragie méningée dont la symptomatologie fut assez bruyante, mais dont l'évolution est restée bénigne a présenté un rapport lipides totaux/cholestérol peu modifié et une très faible augmentation du taux de la lipidémie. Ce cas confirme donc les résultats auxquels ont conduit les travaux de MM. P. Nicaud et M. Laudat.

ÉVOLUTION

Dans les trois observations, l'évolution fut marquée par l'apparition d'une rechute classique survenue respectivement au 16^e, au 17^e et au 9^e jour.

Dans tous les cas et contrairement à ce qui s'observe dans la leptospirose méningée pure, cette rechute a pris la forme d'une simple recrudescence fébrile telle qu'elle apparaît communément dans la forme ictérique. Aucun symptôme ne s'est réveillé, même de façon discrète pour accompagner l'ascension thermique. La durée de la rechute fut d'une dizaine de jours dans le cas Harvier et Mlle Wilm, elle fut suivie d'une abondante diurèse dépassant deux litres. Dans l'observation Boquien, elle prit fin au bout de cinq jours et fut caractérisée par une température oscillant entre 37° le matin et 38° le soir avec accélération parallèle du pouls. Chez le malade de M. Nicaud, la température est remontée progressivement de 37° à 39° et 39°5, la contracture méningée était restée très forte et s'accompagnait de troubles sphinctériens (incontinence d'urine) ; ce syndrome méningé a duré jusqu'aux environs du 35^e jour, en pleine convalescence. Des rachialgies tenaces ont persisté longtemps après la guérison. Chez ce malade est apparu un amaigrissement considérable, véritable fonte musculaire. Au 14^e jour, l'anémie était à 2.920.000 globules rouges avec une leucocytose à 22.000. L'affection a duré environ trois semaines comme dans les deux autres cas et s'est terminée par la guérison.

En dehors de l'apparition d'une légère escarre sacrée au 14^e jour, chez le malade de MM. Nicaud et Lafitte, aucune complication n'a été signalée.

Ces trois cas montrent que l'apparition de l'hémorragie

méningée au cours de la leptospirose ne paraît pas assombrir le pronostic qui est toujours bénin dans la leptospirose méningée pure.

Dans l'avenir, l'étude du rapport lipides totaux/cholestérol pourrait peut-être fournir un élément de pronostic. Celui-ci serait favorable tant que la lipidémie ne dépasserait pas 13 gr., le taux de la cholestérolémie demeurant aux environs de la normale, mais M. P. Nicaud estime qu'une telle opinion est encore prématurée.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit établir qu'il s'agit d'une hémorragie méningée et que cette hémorragie est bien due à une leptospirose.

La réalité de l'hémorragie méningée ne sera garantie que par la ponction lombaire, aucun signe clinique ne permettant de l'affirmer.

Le deuxième point n'offre aucune particularité : c'est le problème diagnostique de la leptospirose méningée qui se pose : si on se reporte aux cas étudiés, on voit combien il a été difficile d'établir la nature de l'affection dans l'observation Harvier et Mlle Wilm en l'absence des signes caractéristiques tels que *l'injection conjonctivale* et l'herpès. Au contraire, dans l'observation de M. Boquien, l'auteur a tout de suite pensé à la possibilité d'une leptospirose ; en effet, l'association du syndrome méningé, de l'injection conjonctivale et de l'herpès, la découverte de quelques pétéchies et la notion d'une épistaxis, la profession du sujet enfin, ne pouvaient laisser une grande place au doute et commandaient de pratiquer un séro-diagnostic.

Dans l'observation de M. Nicaud, c'est l'injection conjonctivale, l'importance de la note rénale et la profession du malade, qui, en présence d'un syndrome méningé aigu, ont attiré l'attention sur la leptospirose.

La seule clinique fera donc soupçonner la spirochétose méningée, le séro-diagnostic affirmera ou infirmera cette hypothèse. Mais dans aucun cas la présence de l'exsudat hémorragique dans le liquide céphalo-rachidien ne doit désormais la faire repousser et conduire à renoncer au séro-diagnostic que l'on jugerait inutile.

Le séro-diagnostic. Le séro-diagnostic de Martin et Pettit a une très grosse valeur, d'après Troisier le taux d'agglutination est très élevé dans les 50 premiers jours, il est aux environs de 1 pour 34.000 ; mais il peut monter bien au delà, MM. Garnier, Nicaud et Maisler l'ont vu atteindre 1 pour 100.000 dans le sérum. Il diminue progressivement par la suite et se fixe pour longtemps aux environs de 1 pour 300 à partir du centième jour. En moyenne, on peut y recourir à partir du dixième jour de la maladie. Malgré la localisation méningée pure de la spirochétose, les agglutinines sont moins abondantes dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sérum.

Dans les cas reproduits ici, le séro-diagnostic a été positif dans le sang à 1 pour 50.000 dans le cas de Harvier et Mlle Wilm, mais a été négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Chez le malade de M. Y. Boquien le taux d'agglutination dans le sang était de 1 pour 30.000. Le séro-diagnostic était positif dans l'observation Nicaud.

La réaction des immunisines ou neutralisation du virus n'offre pas un intérêt pratique réel, recherchée dans le cas de Harvier et Mlle Wilm, elle n'a pas donné de résultat, les cobayes ayant succombé deux jours après l'inoculation.

L'hémoculture ne donne que des résultats inconstants, elle fut également pratiquée dans le cas de Harvier et Mlle Wilm et fut négative.

L'inoculation au cobaye n'est pas toujours positive. Costa et Troisier avaient remarqué qu'il n'y a pas de rapport entre l'intensité de la réaction cellulaire et la virulence du liquide céphalo-rachidien, et que le liquide céphalo-rachidien, même injecté en quantité moindre, se montre, dans certains cas, plus virulent que le sang. Ce fait a également été relevé par MM. Garnier, Nicaud et Maisler. On peut aussi pratiquer l'inoculation du culot de centrifugation urinaire, les urines étant recueillies aseptiquement par cathétérisme afin d'éviter la présence de spirochètes saprophytes des muqueuses génitales externes.

Dans l'observation Boquien l'inoculation expérimentale

des urines au cobaye a été positive (l'animal a reçu en 10 jours, 8 injections de 2 cc. d'urine chaque fois, par voie sous-cutanée). Dans le cas Nicaud, Lafitte, au 15^e jour de l'affection, du liquide céphalo-rachidien fut injecté dans le péritoine d'un cobaye pendant qu'un deuxième cobaye recevait une injection péritonéale de 10 cc. de sang. Les spirochètes ont été retrouvés dans le rein du deuxième animal.

L'examen direct ne donne que rarement des résultats, dans le cas de Harvier l'ensemencement du L. C.-R. sur différents milieux est resté négatif. Dans le cas Boquien la coloration par le Giemsa du culot de centrifugation du L. C.-R, n'a pas mis de spirochètes en évidence.

Dans le chapitre réservé au rôle de la leptospirose, dans le problème étiologique des hémorragies méningées, on trouvera les principaux éléments du diagnostic différentiel.

ROLE DE LA LEPTOSPIROSE

dans le problème étiologique

de certaines hémorragies méningées.

Des hémorragies sous-arachnoïdiennes peuvent survenir, avec une fréquence tout à fait variable, au cours de certaines affections : maladies infectieuses ; maladies du système nerveux ; affections cardio-vasculaires ; intoxications ; lésions hépatiques et rénales ; maladies hématologiques. Dans ces cas, le problème étiologique ne se pose généralement pas car la maladie causale est diagnostiquée par l'apparition de la symptomatologie qui lui est propre.

Mais, parfois, surviennent des hémorragies méningées à l'origine desquelles aucun facteur étiologique évident n'est relevé ; elles sont, tout au moins en apparence, spontanées et essentielles. Naturellement on s'efforce, en présence de tels cas, d'en découvrir la cause latente car dire d'une affection qu'elle est « essentielle, spontanée, idiopathique ou cryptogénétique » est un artifice qu'on ne peut plus tolérer. Il existe bien des maladies dont on ne peut encore déceler l'étiologie, mais non pas des « maladies essentielles ». C'est ainsi qu'à propos de ces hémorragies méningées d'étiologie obscure, on a pu, avec plus ou moins de certitude, invoquer, suivant les cas, des causes variées :

1^o La syphilis héréditaire ou secondaire a parfois été décelée et le traitement spécifique a souvent, dans ces cas, donné de bons résultats. C'est elle que l'on est tenté d'invoquer le plus souvent ;

2^o La méningite tuberculeuse, dans ses formes atypiques semble être beaucoup moins fréquemment en cause ;

3° Depuis les travaux de Clovis Vincent, qui a mis en lumière le rôle joué par certains angiomes et anévrysmes latents, des lésions locales peuvent également être invoquées ;

4° L'action d'un ultra-virus comme, par exemple, dans l'encéphalite épidémique est parfois soutenue ;

5° On a soulevé l'hypothèse de troubles vaso-moteurs d'origine endocrino-sympathique, expliquant la plus grande fréquence de ces hémorragies méningées chez les jeunes femmes, surtout à l'époque des règles ;

6° Enfin, une déficience vitaminique telle qu'une carence en facteur P de la vitamine C, ou en facteur K pourrait également se trouver parfois à l'origine de l'hémorragie méningée.

A ces causes éventuelles, il paraît possible d'en ajouter une : la leptospirose, quand elle se manifeste sous sa forme d'hémorragie méningée. Dans cette affection, des signes caractéristiques tels que l'injection conjonctivale et l'herpès peuvent manquer, c'est ce qui s'est produit chez la malade de Harvier et Mlle Wilm. Le malade de M. P. Nicaud montre, d'autre part, que l'hémorragie méningée leptospirosique peut se manifester, outre les contractures précoces, intenses et diffuses, par des convulsions et même par de véritables crises comitiales, sans signes de localisation neurologique ; le tableau est alors voisin de celui qui se présente généralement dans les hémorragies méningées d'apparence spontanée. D'un autre côté, si le début de ces dernières est, classiquement dramatique, marqué par un ictus initial suivi d'une phase de coma, il peut aussi être beaucoup moins spectaculaire marqué plus simplement par une très vive céphalée, des vomissements et des signes d'irritation méningée, réalisant presque d'emblée la période d'état. L'apparition d'une phase fébrile au cours de l'évolution, interprétée comme une réaction organique due aux phénomènes de résorption pourrait aussi correspondre à la recrudescence fébrile telle qu'elle est apparue dans les trois observations de leptospirose mé-

ningée hémorragique. La durée de la maladie semble être à peu près la même dans les deux cas et le pronostic aussi favorable ; il y a correspondance d'âge et enfin, comme déjà l'ont remarqué divers auteurs (M. Y. Boquien), ces hémorragies méningées surviennent, comme la leptospirose, avec une particulière fréquence au cours de la saison estivo-automnale.

Bien qu'on ne puisse encore présenter aucune observation démonstrative capable de confirmer cette hypothèse étiologique, nous pensons toutefois que, dans l'avenir, en présence de tels cas, la recherche minutieuse des signes caractéristiques de la leptospirose et, par-dessus tout, la pratique du séro-diagnostic, apporteront la preuve concrète qui fait défaut. Quoi qu'il en soit, il ne saurait s'agir que d'une éventualité très exceptionnelle intéressante à signaler et qui reste à confirmer.

TRAITEMENT

Le traitement sera avant tout symptomatique. Repos au lit, glace sur la tête, régime lacté puis lacto-végétarien précédé si nécessaire de diète hydrique, antiseptiques généraux et toni-cardiaques en cas de besoin. Les analgésiques seront utilisés contre la douleur.

Une telle thérapeutique sera souvent suffisante, si cependant la céphalée était particulièrement intense et rebelle, la ponction lombaire procurerait souvent un soulagement au malade. Mais, en présence de l'hémorragie méningée, il faut procéder avec prudence, la ponction sera faite en position couchée et le liquide devra s'écouler goutte à goutte.

Contre l'hémorragie il ne semble pas qu'il y ait lieu de mettre en œuvre une thérapeutique spéciale ; cependant, M. Y. Boquien recommande l'emploi de l'acide ascorbique.

En somme, l'affection étant bénigne dans l'ensemble et le pronostic favorable, le traitement sera modeste.

Une thérapeutique orientée directement contre le spirochète, utilisant les dérivés mercuriels, arsenicaux et bismuthiques est inutile. La thérapeutique par le sérum de Martin et Pettit, déjà tentée à de nombreuses reprises, ne paraît pas donner de résultats satisfaisants. Dans les cas particulièrement graves, on serait cependant en droit de tenter d'intervenir par ces différents moyens.

CONCLUSIONS

I. — Des hémorragies méningées peuvent donc survenir au cours de la leptospirose méningée. Trois observations prouvent ce fait, plusieurs séro-diagnostic positifs ayant affirmé la nature spirochétosique de la maladie chez trois sujets présentant une hémorragie méningée constatée par ponction lombaire.

II. — La leptospirose à forme d'hémorragie méningée ne diffère pas sensiblement de la forme méningée pure tant au point de vue de la symptomatologie que de l'évolution, du pronostic et des séquelles.

Elle s'en distingue par le résultat de la ponction lombaire qui donne issue à un liquide plus ou moins hémorragique et il est difficile de retrouver dans cet exsudat hémorragique, surtout quand il est abondant, les réactions cellulaires habituelles de la leptospirose méningée.

III. — L'hémorragie méningée spirochétosique est variable dans son apparition et en intensité,

Elle peut apparaître d'emblée, et la présence de sang dans le liquide céphalo-rachidien ne doit pas faire repousser *a priori* le diagnostic de leptospirose ; ou bien ne se manifester qu'après une ou plusieurs ponctions lombaires retirant un liquide clair et incolore.

Son intensité s'échelonne depuis la simple présence d'hématies, troublant le liquide, révélée microscopiquement, jusqu'à l'hémorragie franche, rouge et évidente.

IV. — Cette hémorragie méningée peut apparaître dans des formes de la maladie qui ne sont point particulièrement

hémorragipares et son intensité n'influe pas nécessairement sur la gravité des symptômes.

V. — Au point de vue des lipides et du cholestérol, l'étude humorale n'a pas révélé de formule originale pour la forme hémorragique de la leptospirose méningée.

VI. — Bien que la leptospirose à forme d'hémorragie méningée paraisse jusqu'à ce jour très exceptionnelle, l'étiologie spirochétosique sera désormais à rechercher pour expliquer certaines hémorragies méningées dont l'étiologie demeure inconnue et qui, pour ce fait, ont été dites spontanées ou essentielles.

Vu : Le Président de la thèse,
H. BÉNARD.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT et BROCA. — A propos de 2 cas de méningite lymphatique avec issue favorable. Un cas spirochétosique et un cas indéterminé. *Presse médicale*, 20 déc. 1922.
- BARIÉTY (Maurice). — Les méningites spirochétosiques. *Bull. Méd. supp.* au n° 3 du 21-1-39.
- BOQUIEN (Y.). — Leptospirose méningée pure à forme hémorragique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, n° 27, 3 janvier 1940.
- BRULE, GILBRIN et GENÉVRIER. — Spirochétose méningée pure. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, n° 3-4, 1942.
- CAUSSADE (L.), NEIMANN (N.) et TABELLION. — Spirochétose méningée anictérique simultanée chez deux frères. *Rev. Méd. de Nancy*, t. LXV, 1-7-37, n° 13, p. 600.
- COCHEZ et FICHET. — Nouvelles observations de spirochétose méningée anictérique. *Presse médicale*, n° 32, avril 1933.
- COSTA et TROISIER. — Réactions méningées dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence du L. C.-R. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 10 nov. 1916.
- Méningite avec subictère dans la sp. ictéro-hém., virulence du L. C.-R. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 nov. 1916.
 - La méningite dans la sp. ictéro-hém. *Presse méd.*, 2 avril 1917.
 - Nouvelles observations de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée pure. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juillet 1918.
 - Virulence comparée du L. C.-R. et du sang dans la sp. ictéro-hém. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 21 déc. 1918.
- DEBRAY et JONESCO. — Forme à rechute de la spirochétose méningée pure. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 21 mai 1926.
- DE LAVERGNE, ACCOYER et HELLUY. — Trois cas de spirochétose méningée pure. *Rev. Méd. de Nancy*, 15 avril 1937, n° 8.

DENECHAN (D.) et MANDROUX (J.). — De la durée de l'incubation de la spirochétose. A propos d'un cas à forme anictérique et méningée à infestation murine nettement précisée. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, février 1939.

DE SÈZE (M.), TEYSSIER-COMMERSON et HALBRON (P.). — Spirochétose méningée avec complications oculaires. Soc. d'Oto-Neuro-Ophtalmologie de Paris. *Revue O.-N.-O.*, février 1939, n° 2.

FEISSINGER et LEROY. — Spirochétose ictérique; spirochaeta-ictero-hémorragiae; forme myalgique, méningée, hémorragique, action rapide du sérum Martin et Pettit. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 1033, 1917.

FONTAN (A.) et LÉGER (H.). — Quatre observations de spirochétose ictéro-hémorragique (forme méningée). *J. de méd. de Bordeaux*, juin 1939.

GARNIER (Marcel). — Les formes sévères de l'ictère infectieux. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 12 mai 1916.

— L'ictère infectieux à recrudescence fébrile. *Presse médicale*, 31 août 1916.

GARNIER (Marcel), NICAUD (P.) et MAISLER (A.). — Spirochétose méningée pure à rechute. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 15 mai 1931.

GARNIER (Marcel) et REILLY (J.). — Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1917.

GUILLAIN (G.) et LEREBoullet. — Spirochétose méningée pure à forme mentale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 18-11-35.

HALBRON (P.) et KLOTÉ (H. P.). — Spirochétose méningée pure à double rechute avec hyperglycorachie du L. C.-R. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, avril 1945.

HARVIER et WILM (Mlle). — Spirochétose méningée pure. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mai 1931, p. 893.

LAIGNEL-LAVASTINE, BOQUIEN (J.) et PUYMARTIN (Ch.). — Spirochétose méningée anictérique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 mai 1931.

LÉVY-VALENSY, SÈZE (S. de) et TEYSSIER-COMMERSON (Mme). — Névrite optique et spirochétose méningée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1939.

MARIE (J.). — La méningite spirochétosique et les formes frustes de la

spirochétose chez l'enfant. *Semaine des Hôp. de Paris*, 15 fév. 1936.

MARIE (Julien) et GABRIEL (Pierre). — La méningite spirochétosique épidémique chez l'enfant. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 18 novembre 1935.

— La maladie spirochétosique chez l'enfant : étude de ses variétés anictériques, la méningite sp. et la typho-spirochétose. *Rev. franç. de Pédiat.*, 1935, 201-238.

MEURIN (Henri). — Etude clinique de la leptospirose éningée. Thèse Méd. Paris, 1937.

MOLLARET (Pierre) et ERBER (Berthe). — A propos du diagnostic micro-biologique de la spirochétose méningée pure. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 déc. 1935.

MOLLARET (P.) et FERROIR (J.). — A propos de 2 cas de spirochétose ictéro-hémorragique dont une avec myocardite mortelle. Contribution à l'étude de la réaction méningée des formes typiques ictériques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 9 déc. 1935.

NICAUD (P.). — La spirochétose méningée pure. *Presse médicale*, 18 mai 1932, n° 40.

NICAUD (P.), LAFITTE (A.) et BUHOT (S.). — Spirochétose méningée hémorragique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, nos 8, 9, 10, 1944.

NICAUD (P.), LAUDAT, (M.) et BRETON (P.). — Etude du métabolisme des lipides dans la spirochétose ictéro-hémorragique. *Bull. et Mém. Soc. des Hôp.*, nos 37, 38, 39, 40, 11 oct. 1940.

— Etude du métabolisme des lipides dans les ictères bénins. *Soc. Méd. des Hôp.*, nos 37, 38, 39, 40, 11 oct. 1940.

NICAUD (P.), LAUDAT (M.) et GERBEAUX (J.). — Spirochétose méningée avec léger subictère. Augmentation considérable de la lipidémie et du rapport lipides totaux/cholestérol du sang irido-cyclochoroïdite bilatérale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 25 juin 1938, n° 23.

— Complications oculaires de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. de Biol.*, 5 juin 1937.

— Modifications du taux des lipides du sérum et du rapport lipides totaux/cholestérol dans la spirochétose ictéro-hémorragique.

Comptes rend. de la Soc. de Biol., séance du 3 juillet 1937
t. CXXV, 1937, p. 799.

NICAUD (P.), LAUDAT (M.), PAILLAS (P.). — Spirochétose ictéro-hémorragique d'origine hydrique avec bactériémie. Anurie précoce virulence du L. C.-R. sans réaction cellulaire. Augmentation considérable de la lipidémie. Modifications dans le rapport cholestérol/lipides totaux du sang. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* 4 déc. 1936, n° 34.

ROGER (Henri) et VAGUE (Jean). — Les formes neuro-méningées de la spirochétose d'Inada et Ido. *Gazette des Hôpitaux*, n° 63, août 1937.

TAHIER (Henry). — Leptospirose méningée à forme hémorragique. Thèse méd. Paris, 1940.

TAPI (Jean) et BOUNHOURE. — 2 cas de spirochétose à forme méningée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 24 avril 1925.

TROISIER (J.). — La spirochétose méningée expérimentale. *Ann. inst. Pasteur*, sept. 1932, 343-357.

— Spirochétose méningée et méningo-typhus. *Presse méd.*, 4 mai 1935.

— La leptospirochétose méningée expérimentale. *Biol. méd.* n° 1, janvier 1938.

TROISIER (J.) et BOQUIEN (Y.). — Spirochétose méningée d'origine hydrique, contamination digitale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 juillet 1930.

— La spirochétose méningée, monographie, Masson, 1933.

TROISIER (Jean), ERBER (Mlle) et MONNEROT-DUMAINE. — Spirochétose méningée d'origine fluviale. *Soc. Méd. des Hôp.*, 28 mars 1930.